

La maladie trophoblastique Gestational Trophoblastic Disease

Pr Denis Vinatier
Hôpital Jeanne de Flandre
CHRU de Lille

La maladie trophoblastique Gestational Trophoblastic Disease

- _ Introduction et définition
- ? La mole hydatiforme
- ? Tumeurs trophoblastiques gravidiques

Introduction et définition: Lésions de prolifération du trophoblaste
bénignes et malignes

- Lésions molaires
 - la mole hydatiforme
 - complète
 - partielle
 - la mole invasive
- Lésions non molaires
 - Choriocarcinome
 - Tumeur du site placentaire
- Tumeur Trophoblastique gravidique



La mole hydatiforme

- _ Les types de môles hydatiformes
- _ Epidémiologie
- _ Les symptômes
- _ le diagnostic 
- _ le bilan
- _ Evacuation
- _ La surveillance
- _ Grossesse après mole



Les tumeurs trophoblastiques gravidiques

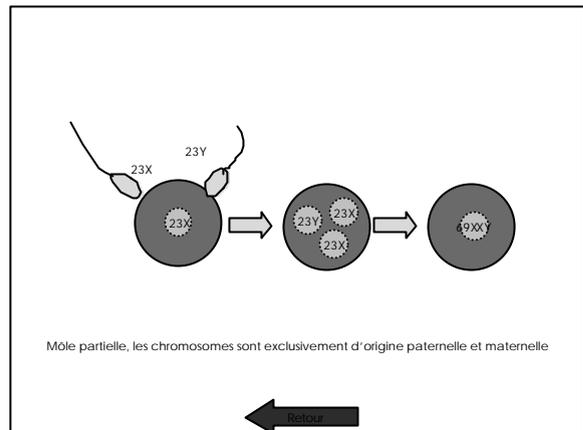
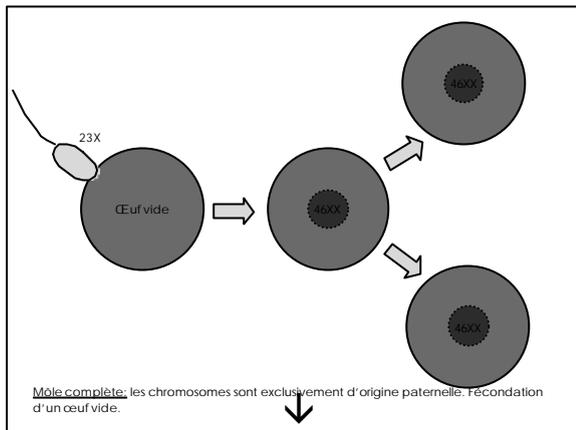
- _ Les types de TTG
- _ Le diagnostic
- _ Le bilan
- _ les stades et catégories de risque
- _ Traitements
- _ La surveillance
- _ La récurrence
- _ Grossesse après GTT



La mole hydatiforme

	Môle complète	Môle partielle
Histologie		
œdème des villosités	diffus - marqué	focal
prolifération foetus amnion	diffuse - variable absent	focal - modérée présent
Aspects génétiques	<u>diploïdie: 46 XX</u> origine paternelle	<u>triploïdie: 69 XXY</u> origine paternelle maternelle
Aspects cliniques		
échographie	aspect typique	rarement rare aspect typique
utérus augmenté de taille	25-50%	rarement
Kystes ovariens	6-32%	<10%
évolution maligne		





La môle hydatiforme: épidémiologie

- Variation géographique:
 - 1/1000 en Europe vs 1/2000 au Japon
- Incidence augmentée <15 ans et >40 ans
 - RR=519 si > 50 ans
- Antécédents de môle.
 - si une môle RR=10
 - si deux môles le risque est de 28%

La môle hydatiforme: les symptômes

- Présentation de la môle complète
- Présentation de la môle partielle

Les symptômes de la môle complète

Hémorragies génitales 97% des patientes

Lorsque le diagnostic est tardif

- Augmentation de la taille de l'utérus
- Vomissements
- Kystes ovariens fonctionnels
- Toxémie gravidique (1/4 des patientes)

Môle complète + ↑ utérus + ↑ HcG = risques toxémie hyperthyroïdie Insuffisance respiratoire (2 à 12%)

La présentation de la môle partielle

Avortement complet ou en cours

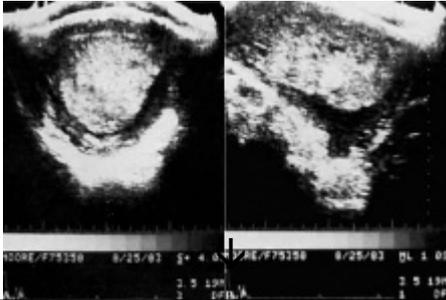
↑ Taille de l'utérus 4 à 11% des cas

Pas de détresse respiratoire, de kyste important

Diagnostic souvent porté sur l'histologie

La môle hydatiforme: le diagnostic

Echographie est l'examen de choix:
écho multiples



La môle hydatiforme: le diagnostic



Cavité utérine distendue par une môle complète

La môle hydatiforme: le diagnostic



La môle hydatiforme: le diagnostic



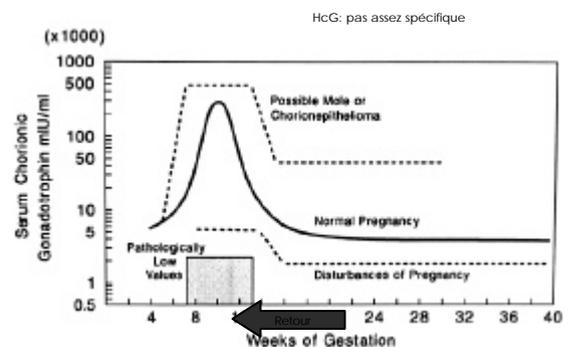
Volumineux kyste lutéal

La môle hydatiforme: le diagnostic



La cavité utérine est remplie par une masse solide semée de kyste correspondant soit à des vésicules, soit à des hémorragies

La môle hydatiforme: le diagnostic



En résumé: 8 points

- 1- ↑ de l'utérus non correspondant à l'âge de la grossesse
- 2- Hémorragies génitales le plus souvent discrètes
- 3- Absence de fœtus
- 4- Absence de bruits du cœur
- 5- Aspect échographique typique
- 6- Signes de toxémie gravidique dès la fin du 1er trimestre
- 7- Kystes des ovaires
- 8- ↑ de l'HcG



Le bilan: avant l'évacuation

- 1 - Bilan sanguin
- 2 - Bilan hépatique et rénal
- 3 - HcG sérique
- 4 - Scanner thoracique
- 5 - Bilan thyroïdien
- 6 - à la demande: bilan d'une pré éclampsie et d'une embolie pulmonaire



Evacuation

Evacuation du contenu utérin

- ◆ Curetage aspiratif
- ◆ Curetage émoussé
- ◆ Perfusion intraveineuse d'oxytocine durant et après
- ◆ Curetage sous contrôle échographique

Les kystes lutéaux

- ◆ ¼ à 1/3 des patientes
- ◆ Kystes identiques à ceux des hyperstimulations
- ◆ parfois apparaissent après l'évacuation
- ◆ temps moyen de disparition est de 8 semaines
- ◆ associés à un risque de maladie trophoblastique

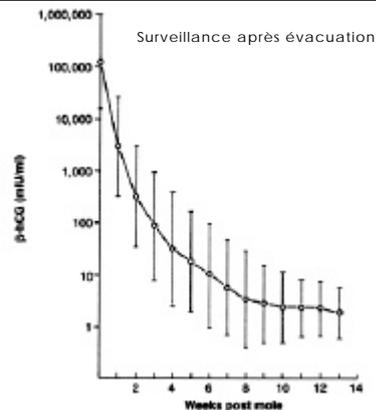
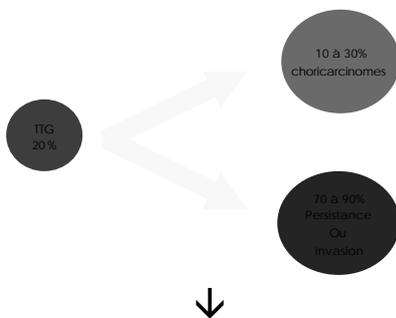


Surveillance après évacuation est : un suivi soigné est essentiel après l'évacuation d'une grossesse molaire, pour identifier les patientes à risque de faire des séquelles malignes.

- 1 - un dosage 48 heures après l'évacuation
- 2 - dosage hebdomadaire jusqu'à négatation
- 3 - trois dosages négatifs
- 4 - dosage mensuel pendant 6 mois
- 5 - quand arrêter dans la môle partielle ?
- 6 - examen clinique mensuel
- 7 - Cliché de thorax à la moindre anomalie



Surveillance après évacuation



Surveillance après évacuation

Quelques facteurs de risque

HcG > 100 000 mIU/ml
Histologie traduisant une prolifération intense
Age > 35 ans



Grossesse après môle

- 1-2 % de récurrences
- 28% après une première récurrence
- Examen histologique du placenta
- hcG 6 à 8 semaines après l'accouchement pour exclure un choriocarcinome



Tumeur trophoblastique gravidique Gestational Trophoblastic Tumor

Définition: anomalies dans l'évolution de l'HcG

70 - 90% persistance et/ou mûles invasives

10 - 30% choriocarcinomes



Gestational Trophoblastic Tumor

70 - 90% persistance et/ou mûles invasives

10 - 30% choriocarcinomes

<1% tumeur trophoblastique du lit placentaire



Le diagnostic de TTG

- 1- Une courbe de régression anormale de l' HcG
- 2- Un rebond de l'HcG
- 3- Un diagnostic histologique de choriocarcinome ou de tumeur trophoblastique tissulaire
- 4- La présence de métastase
- 5- Un taux d'HcG (>20 000 mIU/ml, plus de 4 semaines après l'évacuation
- 6- Des taux élevés d'HcG 6 mois après l'évacuation



Le bilan en cas de TTG

- Un dosage de β HcG sensible
- Une radiographie de thorax
- Un scanner thoracique
- Une échographie pelvienne
- Une échographie hépatique
- Cas particuliers
 - Signes digestifs
 - Signes neurologiques
 - Signes urinaires

Métastases dans 5 à 25% des cas



Les stades:FIGO

Stage	Description
I	Strictly confined to uterine corpus
II	Extends outside the uterus, but limited to genital structures
III	Extends to the lungs with or without genital tract involvement
IV	All other metastatic sites



Score de l'OMS				
Facteurs pronostiques	0	1	2	4
Age	<35	>39		
Précédente grossesse	Mole hydatiforme	Avortement	Grossesse menée à terme	
Mois d'intervalle	<4	4-6	7-12	>12
hCG	<10 ³	10 ³ -10 ⁴	10 ⁴ -10 ⁵	>10 ⁵
Groupe ABO		O et A	B	
Taille tumorale		3-5cm	>5cm	
Sites des métastases		Rate et rein	Tube digestif, foie	Cerveau
Nombre de métastases		1-4	4-8	>8
Echec de chimiothérapie		↓	1 médicament	> 2 médicaments

Codification selon le comité FIGO

Stade: Risque
 stade II: 4
 stade IV: 9



Les catégories pronostiques

Faible risque: score OMS: 4 ou moins

Risque modéré: score OMS: 5 à 7

Risque élevé: score OMS: 8 ou plus



Clinical Classification of Gestational Trophoblastic Tumors Nonmetastatic: No evidence of disease outside uterus Metastatic

I Nonmetastatic: No evidence of disease outside uterus
 II Metastatic

A. Good prognosis

- Short duration of symptoms (<4 months)
- Low hCG level (<40,000 mIU/ml serum β-hCG)
- No metastases to brain or liver
- No antecedent term pregnancy
- No prior chemotherapy

B. Poor prognosis (any high-risk factor)

- Long duration of symptoms (>4 months)
- High pretreatment hCG level (>40,000 mIU/ml serum β hCG)
- Brain or liver metastases
- Antecedent term pregnancy
- Prior chemotherapy (unsuccessful)



Le traitement

☞ Faible risque: score OMS: 4 ou moins
 Maladie non métastatique
 ☞ Maladie métastatique à faible risque

☞ Risque modéré: score OMS: 5 à 7

☞ Risque élevé: score OMS: 8 ou plus



Faible risque non métastatique

La chimiothérapie à agent unique est le traitement de choix
Méthotrexate ou daclinomycine

- Méthotrexate 0.4mg/kg IM pendant 5 jours tous les 7-10 jours avec répétition NIH
Méthotrexate 30mg/m² chaque semaine
Méthotrexate 1mg/kg J1,J3,J5,J7 et acide folique 0.1mg/kg J2,J4,J6,J8 à répéter tous les 7 jours
90% de rémission complète
- Continuation jusqu'à normalisation de l'HcG
- Changement de chimiothérapie si
 - HcG augmente
 - HcG évolue en plateau
 - Apparition de métastases
- 4. La chimiothérapie n'est pas répétée si
 - GB >3000/mm³
 - Polynucléaires > 1500/mm³
 - Plaquettes > 100 000
- 5 La rémission est déclarée si 3 taux d'HcG hebdomadaires sont normaux
- 6. Administration d'un ou plusieurs médicaments de retour à la normale



Changement de chimiothérapie
Environ 10% des patientes

Actinomycine D: 10-12µg par jour pendant 5 jours, à répéter tous les 7 jours. Si HcG plafonne
Combinaison de chimiothérapie: MAC ou EMA/CO. Si apparaît une métastase ou une toxicité



Faible risque métastatique

Chimiothérapie unique

- Efficacité dans 70% des cas
- 30% autres monochimiothérapies
- 5-15% polychimiothérapies



Risque modéré (score OMS 5 à 7)

- 1 Monochimiothérapie
- 2 Protocole MAC : méthotrexate-daclinomycine- cyclophosphamide
- 3 Protocole EMA: étoposide-méthotrexate-daclinomycine

Si la résistance se développe chez les patientes à risque modéré traitées par monochimiothérapie, on les reclasse dans la catégorie à risque élevé et on instaure une chimiothérapie par association EMA/CO



Risque élevé

- 1 Protocole MAC :
Méthotrexate 15 mg IM chaque jour pendant 5 jours
Daclinomycine: 10-12µg/kg IV chaque jour pendant 5 jours
Chlorambucil: 10mg par jour pendant 5 jours
À répéter tous les 14 jours
- 2 Protocole EMA:CO
étoposide-méthotrexate-daclinomycine



Risque élevé

Protocole EMA

IM/PO q6th

Course A			
Day 1	Daclinomycin	500 µg	IV bolus
	Etoposide	100 mg/m ²	IV infusion over 30 minutes
	Methotrexate	100 mg/m ²	IV bolus
		200 mg/m ²	IV infusion over 12 hours
			↕
Day 2	Daclinomycin	500 µg	IV bolus
	Etoposide	100 mg/m ²	IV infusion over 30 minutes
	Folinic acid	15 mg	IM/PO q6th 4 doses
Begin 12 hours after methotrexate infusion completed			



Risque élevé: protocole EMA/C0

IM/PO q8h

Course B			
Day 8	Vincristine	1mg/m ²	IV bolus
⊗	Cyclophosphamide	600 mg/m ²	IV infusion over 30 minutes
Day 15	Recycle Course A		



Risque élevé

Protocole EMA

⊗ patients with central nervous system metastases increase methotrexate to 1 g/m² as 24-hour IV infusion. Increase folinic acid to 15 mg IM/PO q8h × 9 doses beginning 12



Risque élevé

Protocole EMA

⊗ Patients with central nervous system metastases or with high-risk WHO prognostic index scores receive 12.5 mg methotrexate by intrathecal injection



La surveillance

HcG toutes les semaines

Après rémission HcG tous les 15 jours pendant 3 mois

Puis mensuellement pendant un an



La récurrence

Réélévation de hCG ou apparition de métastases après obtention d'une rémission sans grossesse entre les deux.

5% faible risque métastatique ou non
20% haut risque
80% des récurrences surviennent dans l'année qui suit la fin de la chimiothérapie
↑ du risque après une récurrence



Grossesse après GTT

→ Pas de grossesse pendant un an

→ Si mono-chimiothérapie: pas de retentissement sur la fertilité

→ Le seul risque spécifique : la récurrence

Echographie rapidement
Histologie du placenta pour exclure un choriocarcinome
hCG 8 semaines après l'accouchement

